

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM



WO 9605189A1

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> C07D 295/22, C12Q 1/56, A61K 31/495		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/05189</b>
			<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 22. Februar 1996 (22.02.96)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/CH95/00174		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, MW, SD, SZ, UG).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 9. August 1995 (09.08.95)			
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 2469/94-9 9. August 1994 (09.08.94) CH			
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> PENTAPHARM AG [CH/CH]; Engelgasse 109, CH-4052 Basel (CH).			
<b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> STÜRZEBECKER, Jörg [DE/DE]; Hubertusstrasse 38, D-99094 Erfurt (DE). VIEWEG, Helmut [DE/DE]; In den Grundmatten 36, D-79618 Rheinfelden (DE). WIKSTROEM, Peter [SE/CH]; Stallenmattstrasse 5, CH-4104 Oberwil (CH).			
<b>(74) Anwalt:</b> BRAUN, André; Murtengasse 5, CH-4051 Basel (CH).		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(54) Title:</b> INHIBITORS OF THE BENZAMIDINE TYPE			
<b>(54) Bezeichnung:</b> NEUE INHIBITOREN VOM BENZAMIDINTYP			
<b>(57) Abstract</b>  Disclosed are thrombin inhibitors of the amidinophenylalanine type. The compounds are particular suitable for oral and rectal resorption.			
<b>(57) Zusammenfassung</b>  Es wurden neue Thrombininhibitoren vom Amidinophenylalanin-Typ gefunden. Die Verbindungen sind insbesondere auch oral und rektal resorbierbar.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

### Neue Inhibitoren vom Benzamidintyp

Die Erfindung betrifft neue Thrombininhibitoren vom Amidinophenylalanin-Typ, deren Herstellung und ihr Einsatz zur Bekämpfung von Krankheiten. Sie zeichnen sich insbesondere dadurch aus, dass sie in verschiedenen Positionen des Moleküls einen substituierten Piperazin-Rest tragen.

Unter den Trypsin-ähnlichen Serinproteinasen sind solche Enzyme von besonderer physiologischer Bedeutung, die im Blut Gerinnung und Fibrinolyse auslösen. Da die pathologisch gesteigerte Aktivität der Enzyme bzw. der Mangel an natürlichen Inhibitoren zu Erkrankungen führen können, wird versucht, diese Krankheiten durch Erhöhung des Inhibitorpotentials zu beherrschen. Entsprechend werden natürliche Inhibitoren - körpereigene wie Antithrombin III bzw. solche aus anderen natürlichen Quellen wie Hirudin - für die Therapie eingesetzt bzw. vorbereitet.

Besonders intensiv wird an der Entwicklung von Hemmstoffen der Gerinnungsenzyme gearbeitet. In umfangreichen biochemischen und (tier)experimentell-pharmakologischen Arbeiten wurde nachgewiesen, dass insbesondere Inhibitoren des Thrombins wirkungsvolle Antikoagulantien und Antithrombotika darstellen.

Die Suche nach gerinnungshemmenden Wirkstoffen aus natürlichen Quellen führte zur Charakterisierung des Thrombin-Inhibitors Hirudin aus dem Blutegel. Obwohl Wirkungsstärke und Selektivität das Hirudin zum 'idealen' Antikoagulans machen, hat es den Nachteil, dass auf Grund der Proteinstruktur nur eine parenterale Applikation möglich ist. Die Entwicklung zu einem Therapeutikum, das nach oraler Applikation resorbiert wird, ist demnach nur mit einem synthe-

Bestätigungskopie

- 2 -

tischen, kleinmolekularen, selektiv wirkenden Hemmstoff möglich.

Als niedermolekulare Thrombin-Hemmstoffe sind bisher drei Klassen von Verbindungen beschrieben worden, nämlich

a) N- $\alpha$ -arylsulfonylierte Argininamide

[Okamoto et al. (Mitsubishi), US-Pat. 4,125,604]

b) Verbindungen vom (D)-Phe-Pro-Arg-Typ

[Kettner et al. (DuPont), US-Pat 178368]

c) Benzamidin-Derivate

[Wagner et al. WP C 07 D/201 898,

Stürzebecher, Wikstroem, Vieweg, WO 92 08709, WO 94 18185

Delabasse et al. (Sanofi), FR 8601398 und FR 8601399,

Stüber et al. (Behring-Werke), DE 4115486, DE 4111394

und

DE 4206858].

In allen drei Klassen wurden hochwirksame Inhibitoren gefunden, die aber mit nur wenigen Ausnahmen nach oraler Verabreichung nicht resorbiert werden. Bei Benzamidinen war erstmals mit 3-Amidinophenylalanin-Derivaten eine gewisse, allerdings nicht ausreichende orale Verfügbarkeit erreicht worden (WO 92 08709).

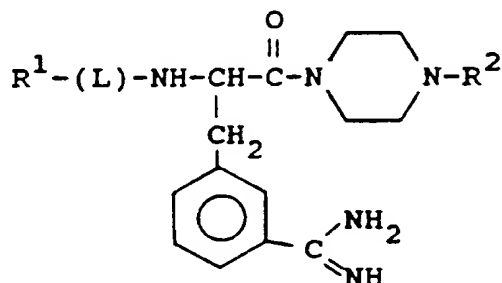
Durch Einführung eines C-terminalen Piperazids wurde die orale Verfügbarkeit weiter erhöht (WO 94 18185). Allerdings konnten nur wenige Derivate mit starker Antithrombin-Aktivität ( $K_i < 10 \mu\text{mol/l}$ ) gefunden werden.

Es wurden nun überraschend Derivate des (L)-3-Amidinophenylalanins, die Piperazin-Gruppen am C-Terminus enthalten und N-terminal mit einem geradkettigen Alkylsulfonyl-Rest geschützt sind, mit starker Antithrombin-Aktivität gefunden. Besonders erfolgreich war die Einführung einer (L)-P2-Aminodicarbonsäure, wie (L)-Asparaginsäure oder (L)-Glutaminsäure in (D)-4-Amidinophenyl-

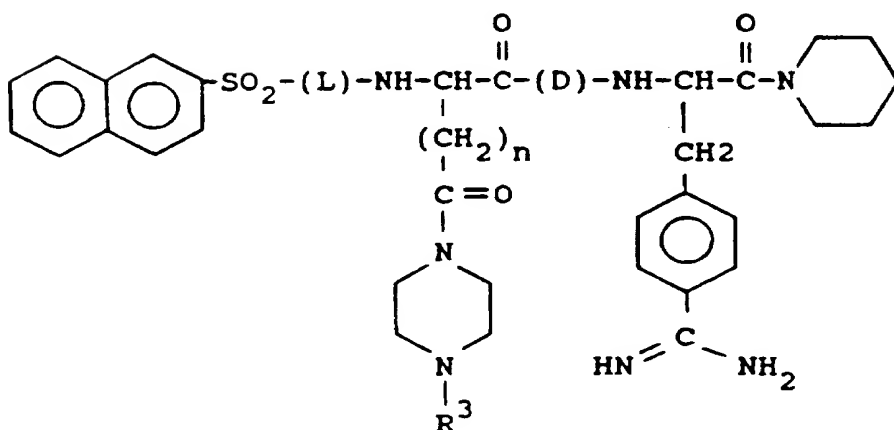
- 3 -

alaninpiperidide, wobei die zweite Carboxylgruppe (in  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Position) einen substituierten Piperazin-Rest trägt. Es wurden sehr wirksame Thrombin-Inhibitoren gefunden, bei denen eine erhöhte Selektivität gegenüber Thrombin hervorzuheben ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Thrombininhibitoren mit Benzamidinstruktur der allgemeinen Formeln I und II



I



II

worin  $\text{R}^1$  in der allgemeinen Formel I ein geradkettiger Alkylsulfonylrest mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^2$  ein geradkettiger

- 4 -

Alkylsulfonylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und  $R^3$  in der allgemeinen Formel II ein geradkettiger Alkylsulfonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und  $n$  eine ganze Zahl von 1 oder 2, darstellt.

Die erfindungsgemässen Inhibitor-derivate der allgemeinen Formeln I und II können mit einer Mineralsäure, z.B. HCl, HBr,  $H_2SO_4$  oder  $H_3PO_4$ , oder mit einer organischen Säure, z.B. Ameisen-, Essig-, Oxal- oder Weinsäure, protonisiert sein.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach dem nachfolgend beschriebenen, an sich bekannten Herstellungsverfahren dargestellt.

(L)-3-Cyanphenylalaninalkylester werden in einem geeigneten Lösungsmittel mit einem geradkettigen Alkylsulfonylchlorid umgesetzt und anschliessend einer Esterhydrolyse unterzogen, wobei die freien Carboxylgruppen erhalten werden. Die N -alkylsulfonylierten 3-(L)-Cyanphenylalaninderivate werden mit Piperazinderivaten der Formel III, worin  $R^2$  die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt:

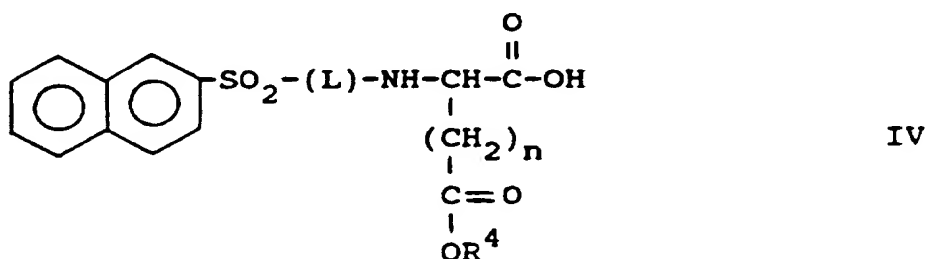


Aus diesen erhaltenen Cyanphenylalaninderivaten werden nach bekannten Verfahren (über Thioamid, Thioimidoester oder Imidoesterweg) die entsprechenden Amidinderivate der Formel I hergestellt.

Die Amidinderivate der allgemeinen Formel II werden nach dem nachfolgend beschriebenen, an sich bekannten Herstellungsverfahren stufenweise aufgebaut.

- 5 -

(D)-4-Cyanphenylalanin wird zuerst mit einer säurelabilen Schutzgruppe N-acyliert und anschliessend wird die  $\alpha$ -Carboxylgruppe zu einem Piperidid umgesetzt. Nach Abspaltung der  $\alpha$ -Amino-Schutzgruppe wird das (D)-4-Cyanphenylalaninpiperidid mit einem N $\alpha$ -2-Naphthylsulfonylderivat der Formel IV,



worin R<sup>4</sup> eine säurelabile Carboxylschutzgruppe, wie z.B. t-Butyl, und n die Zahl 1 oder 2 bedeutet, umgesetzt. Nach Abspaltung der säurelabilen Carboxylschutzgruppe werden diese Derivate mit freier  $\beta$ -respektive  $\gamma$ -Carboxylgruppe mit einem Piperazinderivat der Formel V,



worin R<sup>3</sup> die vorstehend genannten Bedeutungen hat, umgesetzt und anschliessend die 4-Cyangupe des (D)-Phenylalanins in das entsprechende 4-Amidinoderivat nach bekannten Verfahren übergeführt.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können per se oder - in Verbindungen mit Trägern und Hilfsmitteln - als Arzneimittel verwendet werden, wobei sie subkutan, intravenös, insbesondere aber oral oder rektal verabreicht werden können. Als mögliche Arzneimittelformen kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lö-

- 6 -

sungen, Injektionen oder transdermale Systeme, wie Pflaster, in Frage. In der Diagnostik können die erfindungsgemässen Verbindungen insbesondere in Testkits zur Bestimmung von Thrombin verwendet werden.

In den folgenden Beispielen wird die Erfindung näher erläutert.

#### Beispiel 1

#### N $\alpha$ -(2-Naphthylsulfonyl)- $\beta$ -4-methylsulfonyl-piperazino-(L)-aspartyl-(D)-4-amidino-phenylalanin-piperidid-Hydrochlorid

##### Verbindung 1

#### N $\alpha$ -(2-Naphthylsulfonyl)- $\beta$ -t-butoxycarbonyl-(L)-asparaginsäure

6.5g  $\beta$ -t-Butoxycarbonyl-(L)-asparaginsäure wurden in einer Lösung von 8g Natriumcarbonat in 120ml Wasser gelöst, mit 9.34g Naphthalin-2-sulfochlorid in 120ml Diethylether versetzt und 16 Stunden gerührt, wobei ein öliges Produkt ausfiel. Es wurde so viel Wasser zugegeben, bis 2 klare Phasen erhalten wurden. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit 2x je 60ml Diethylether gewaschen, anschliessend mit 1N HCl angesäuert und 3x mit je 100ml Ethylacetat extrahiert. Nach Waschen der Ethylacetatlösung mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Es wurden 8.3g (64%) eines kristallinen Produkts erhalten.

##### Verbindung 2

#### (D)-4-cyan-phenylalanin-piperidid · Hydrochlorid

4.9g Boc-(D,L)-3-cyanphenylalanin wurden in 50ml DMF gelöst, mit 3.3g HOBt versetzt, auf 0 °C gekühlt und 4.2g DCC zugefügt. Nach einstündigem Rühren wurde 2.9g Piperidin



- 7 -

zugefügt und über Nacht gerührt. Anschliessend wurde das ausgefallene Harnstoffderivat abgesaugt und das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert. Das anfallende Produkt wurde über KG60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 5.5g (90%).

Dieses Produkt wurde in 50ml 2N HCl in Ethylacetat gelöst und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert, das angefallene Produkt mit Ether trituriert, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 4.1g (90%).

#### Verbindung 3

N $\alpha$ -(2-Naphthylsulfonyl)- $\beta$ -t-butoxycarbonyl-(L)-aspartyl-(D)-4-cyan-phenylalanin-piperidid

1.11g der Verbindung 1 wurden in 20ml DMF gelöst, 0.6g HOBT zugefügt, auf 0°C gekühlt, 0.8g DCC zugegeben und eine Stunde gerührt. Danach wurden 1.0g der Verbindung 2 sowie 0.37ml NMM zugefügt und 2 Tage gerührt. Anschliessend wurde das anfallende Harnstoffderivat abfiltriert, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 1.5g (77%).

#### Verbindung 4

N $\alpha$ -(2-Naphthylsulfonyl)- $\beta$ -carboxy-(L)-aspartyl-(D)-4-cyan-phenylalanin-piperidid

1.1g der Verbindung 3 wurden in 20ml Dichlormethan und 8ml TFA gelöst, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und 2x mit Toluol codestilliert. Ausbeute: 0.95g (97%).

#### Verbindung 5

N $\alpha$ -(2-Naphthylsulfonyl)- $\beta$ -4-methylsulfonyl-piperazino-(L)-aspartyl-(D)-4-cyan-phenylalanin-piperidid

- 8 -

0.92g der Verbindung 4 wurden in 20ml DMF gelöst, 1.4g Komplex F zugefügt und 2 Stunden gerührt. Danach wurden 0.39g 1-Methylsulfonyl-piperazin-hydrochlorid und 0.2ml NMM in 15ml DMF zugegeben und über Nacht gerührt. Anschliessend wurde das anfallende Harnstoffderivat abfiltriert, das Lösungsmittel unter Vakuum abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel 60 (Chloroform/Methanol, 9:1) gereinigt. Ausbeute: 0.36g (31%).

#### Verbindung 6

N $\alpha$ -(2-Naphthylsulfonyl)- $\beta$ -4-methylsulfonyl-piperazino-(L)-aspartyl-(D)-4-amidino-phenylalanin-piperidid-Hydrochlorid

0.36g der Verbindung 5 wurden in 20ml Pyridin und 20 Tropfen TEA gelöst, in die Lösung 10min. Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das erhaltene Thioamid in Ethylacetat aufgenommen, mit 1 N HCl ausgeschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 30ml Aceton gelöst, die Lösung mit 2g Methyliodid versetzt, 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen, anschliessend das Lösungsmittel abdestilliert und das Thioimidoester-hydroiodid in der erhaltenen Form zur Amidinbildung eingesetzt. Dazu wurden 0.27g dieses Produktes in 15ml Methanol gelöst, 0.1g Ammoniumacetat zugefügt und 4 Stunden im Wasserbad bei 60°C erwärmt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über KG60 (a: Chloroform, b: Chloroform/Methanol, 9:1) gereinigt. Das anfallende Hydroiodid wurde über Ionenaustauscher Amberlite IRA-420 in das Hydrochlorid übergeführt. Es wurden 85mg (37% d. Theorie) erhalten.

#### Beispiel 2

N $\alpha$ -Octylsulfonyl-3-amidino-(L)-phenylalanin-4-methylsulfo-

nyl-piperazid-Hydrochlorid

## Verbindung 1

N- $\alpha$ -Octylsulfonyl-3-cyan-(L)-phenylalanin

1.7g (L)-3-Cyan-phenylalanin-methylester-Hydrochlorid wurden in 50ml Ethylacetat suspendiert, danach mit 2.0ml NMM und 2.4ml n-Octylsulfonylchlorid-Lösung versetzt und über Nacht gerührt. Nach Abfiltrieren wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wurde über KG60 (Chloroform) gereinigt. Ausbeute: 2.1g (79%). Der erhaltene Ester wurde in je 30ml Essigsäure und 1N Salzsäure unter Rückfluss über 2 Stunden erhitzt. Nach Extraktion mit Ethylacetat und Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 2.4g Produkt erhalten (74%).

## Verbindung 2

N- $\alpha$ -Octylsulfonyl-3-cyan-(L)-phenylalanin-4-methylsulfonyl-piperazid

2.3g der Verbindung 1 wurden in 20ml DMF gelöst, 1.22g HOBt zugefügt, auf 0°C gekühlt, 1.56g DCC zugegeben und eine Stunde gerührt. Danach wurden 1.51g 1-Methylsulfonyl-piperazin-Hydrochlorid und 0.82ml NMM zugefügt und über Nacht gerührt. Anschliessend wurde das angefallene Harnstoffderivat abfiltriert, das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Rohprodukt über KG60 (Chloroform : Methanol, 9:1) gereinigt. Ausbeute: 2.56g (79%).

## Verbindung 3

N- $\alpha$ -Octylsulfonyl-3-amidino-(L)-phenylalanin-4-methylsulfonyl-piperazid · Hydrochlorid

2.47g der Verbindung 2 wurden in 40ml Pyridin und 20 Tropfen TEA gelöst, in die Lösung 10min. Schwefelwasserstoff eingeleitet und der Ansatz 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels

- 10 -

wurde das erhaltene Thioamid in Ethylacetat aufgenommen, mit 1 N HCl ausgeschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in 50ml Aceton gelöst, die Lösung mit 8g Methyliodid versetzt, 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Lichtschutz stehengelassen, anschliessend 200ml Ether zugegeben und nach einer Stunde das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit frischem Ether gewaschen und getrocknet. 3.13g dieses Thioimidoester-hydroiodids wurden zur Amidinbildung eingesetzt. Es wurde in 50ml Methanol gelöst, 0.7g Ammoniumacetat zugefügt und 4 Stunden im Wasserbad bei 60°C erwärmt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand über KG60 (a: Chloroform, b: Chloroform/Methanol, 9:1) gereinigt. Das angefallene Hydroiodid wurde über Ionenaustauscher Amberlite IRA-420 in das Hydrochlorid übergeführt. Es wurden 0.72g (28% d. Theorie) erhalten.

#### Abkürzungen

Boc	t-Butoxycarbonyl
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMF	Dimethylformamid
HOBt	Hydroxybenzotriazol
KG60	Kieselgel 60
NMM	N-Methylmorpholin
TFA	Trifluoressigsäure
Komplex F	(Pentafluorphenol) <sub>3</sub> X DCC

Tabelle 1

K<sub>i</sub>-Werte und Inhibitorkonzentration zur Verdopplung der Gerinnungszeiten (Humanplasma) der Verbindungen mit der allgemeinen Formel I

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	K <sub>i</sub> -Werte (μmol/l)				Inhibitorkonzentration (in μmol/l)		
		Thrombin	Trypsin	Plasmin	FX <sub>a</sub>	TT	aPTT	PT Beispiel
n-C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.039	0.92	25.0	13.0	0.3	1.25	2.5 -
n-C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.013	0.32	17.0	4.3	0.074	0.44	1.25 -
n-C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.0024	0.10	9.8	2.5	0.041	0.40	0.75 2
n-C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.0036	0.32	9.3	6.8	0.14	1.1	2.8 -
n-C <sub>10</sub> H <sub>20</sub> SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.011	0.67	10.6	21.0	0.47	3.0	7.2 -
n-C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> -SO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub> C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>	0.013	0.69	32.0	15.0	-	-	- -

Tabelle 2

K<sub>i</sub>-Werte und Inhibitorkonzentration zur Verdopplung der Gerinnungszeiten (Humanplasma) der Verbindungen mit der allgemeinen Formel II

n	R <sup>3</sup>	K <sub>i</sub> -Werte (μmol/l)				Inhibitorkonzentration (in μmol/l)			
		Thrombin	Trypsin	Plasmin	FX <sub>a</sub>	TT	aPTT	PT	Beispiel
1	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.0023	1.4	29.0	34.0	0.039	0.35	0.70	1
1	COCH <sub>3</sub>	0.006	1.2	54.0	1000.0	0.055	0.42	0.80	-
2	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.012	1.3	23.0	110.0	0.14	1.8	1.9	-

Legende zu den Tabellen 1 und 2

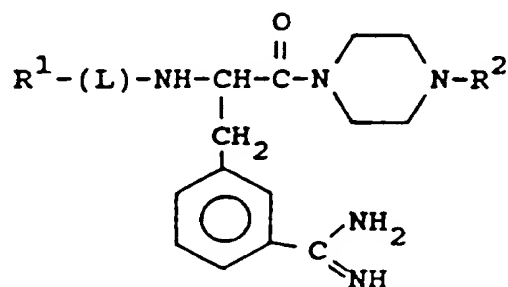
TT - Thrombinzeit  
 aPTT - Thromboplastinzeit  
 PT - Prothrombinzeit  
 FX<sub>a</sub> - Faktor X<sub>a</sub>

K<sub>i</sub>-Werte nach Dixon, M., Biochem. J. 55, S. 170-171 (1953);  
 Gerinnungsdaten nach Lechner, K., 'Blutgerinnungsstörungen',  
 S. 157-165, Springer Verlag, Berlin, (1982).

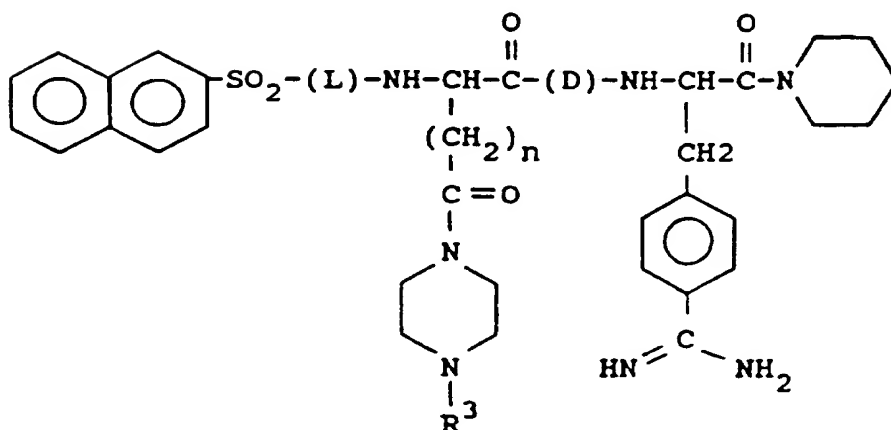
- 13 -

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II



I



II

worin  $\text{R}^1$  in der allgemeinen Formel I ein geradkettiger Alkylsulfonylrest mit 1 bis 16 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen,  $\text{R}^2$  ein geradkettiger Alkylsulfonylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und  $\text{R}^3$  in der allgemeinen Formel II ein geradkettiger Alkylsulfonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Alkanoylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und  $n$  eine ganze Zahl von 1 oder 2, bedeutet, oder deren Salze.

- 14 -

2. Verwendung der Verbindungen nach Patentanspruch 1 als Thrombininhibitoren für diagnostische und pharmazeutische Zwecke.
3. Verwendung der Verbindungen nach Patentanspruch 1 zur Herstellung von subkutan, intravenös, insbesondere oral oder rektal verabreichbaren antithrombotisch wirksamen Arzneimitteln.
4. Subkutan, intravenös, insbesondere oral oder rektal verabreichbares antithrombotisch wirksames Arzneimittel, gekennzeichnet durch eine wirksame Menge einer Verbindung gemäss Patentanspruch 1 und gegebenenfalls geeignete Träger und/oder Hilfsstoffe.
5. Arzneimittel nach Patentanspruch 4 in Form von Tabletten, Dragées, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen, Injektionen oder transdermalen Systemen, wie Pflaster.
6. Verfahren zur Blutgerinnungs- resp. Thrombinhemmung bei Lebewesen, insbesondere beim Menschen, gekennzeichnet durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung gemäss Patentanspruch 1 oder eines Arzneimittels nach einem der Patentansprüche 4 oder 5.
7. Testkit zur Bestimmung von Thrombin, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung nach Patentanspruch 1.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CH 95/00174

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 C07D295/22 C12Q1/56 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 097 630 (KABIVITRUM AB) 4 January 1984 *Page 16-19: Claims* ---	1-6
A	GB,A,2 007 663 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 23 May 1979 *Page 8-9: Claims* ---	1-6
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 13, 28 March 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 107770b, page 645 ;column L ; see abstract & DD,A,155 954 (WAGNER, GUENTHER ET AL) 21 July 1982 --- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 November 1995 (03.11.95)

Date of mailing of the international search report

14 November 1995 (14.11.95)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Luyten, H

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 11, 14 March 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 94939m, page 702 ;column L ; see abstract & DD,A,235 866 (VOIGT, BERND ET AL) 21 May 1986 ---	1-6
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 5, 3 August 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 40333v, page 758 ;column L ; see abstract & DD,A,242 404 (VIEWEG, HELMUT ET AL) 29 January 1986 ---	1-6
A	WO,A,92 08709 (STURZEBECHER , JORG ET AL) 29 May 1992 cited in the application *Page 107.110: Claims* ---	1-6
A	EP,A,0 236 164 (SANOFI) 9 September 1987 cited in the application *Page 26-29: Claim 3 & FR,A,8 601 399 (SANOFI) ---	1-6
A	EP,A,0 236 163 (SANOFI) 9 September 1987 cited in the application *Page 38-43: Claims* & FR,A,8 601 398 (SANOFI) ---	1-6
A	EP,A,0 508 220 (BEHRINGWERKE AG) 9 April 1992 cited in the application *In whole* & DE,A,41 11 394 (BEHRINGWERKE) -----	1-6

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Initial Application No

PCT/CH 95/00174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0097630	04-01-84	JP-A- 59031757 US-A- 4537896	20-02-84 27-08-85
GB-A-2007663	23-05-79	DE-A- 2845941 FR-A, B 2407915 JP-A- 54106448 SE-A- 7811454	10-05-79 01-06-79 21-08-79 08-05-79
DD-A-155954		NONE	
DD-A-235866		NONE	
DD-A-242404		NONE	
WO-A-9208709	29-05-92	AU-B- 8868991 EP-A- 0511347 JP-T- 5503300	11-06-92 04-11-92 03-06-93
EP-A-0236164	09-09-87	FR-A- 2593813 FR-A- 2593814 JP-A- 62240657 US-A- 4791102 EP-A, B 0236163 US-A- 4977168	07-08-87 07-08-87 21-10-87 13-12-88 09-09-87 11-12-90
FR-A-8601399		NONE	
EP-A-0236163	09-09-87	FR-A- 2593812 FR-A- 2593814 JP-A- 62228050 US-A- 4977168 EP-A, B 0236164 US-A- 4791102	07-08-87 07-08-87 06-10-87 11-12-90 09-09-87 13-12-88
FR-A-8601398		NONE	
EP-A-0508220	14-10-92	DE-A- 4111394 AT-T- 125549 AU-B- 650526 AU-B- 1470392	15-10-92 15-08-95 23-06-94 15-10-92

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/CH 95/00174

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0508220		CN-A- 1067431	30-12-92
		DE-D- 59203006	31-08-95
		HU-A- 65359	02-05-94
		JP-A- 5097793	20-04-93
		NZ-A- 242246	23-12-93
		US-A- 5274098	28-12-93
-----			
DE-A-4111394	15-10-92	AT-T- 125549	15-08-95
		AU-B- 650526	23-06-94
		AU-B- 1470392	15-10-92
		CN-A- 1067431	30-12-92
		DE-D- 59203006	31-08-95
		EP-A- 0508220	14-10-92
		HU-A- 65359	02-05-94
		JP-A- 5097793	20-04-93
		NZ-A- 242246	23-12-93
		US-A- 5274098	28-12-93
-----			

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ales Aktenzeichen

PCT/CH 95/00174

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 6 C07D295/22 C12Q1/56 A61K31/495

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 097 630 (KABIVITRUM AB) 4. Januar 1984 *Seite 16-19: Ansprüche* ---	1-6
A	GB,A,2 007 663 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) 23. Mai 1979 *Seite 8-9: Ansprüche* ---	1-6
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 98, no. 13, 28. März 1983, Columbus, Ohio, US; abstract no. 107770b, Seite 645 ;Spalte L ; siehe Zusammenfassung & DD,A,155 954 (WAGNER, GUENTHER ET AL) 21. Juli 1982 --- -/-	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*I\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. November 1995

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

14. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. ( + 31-70 ) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax ( + 31-70 ) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Luyten, H

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 108, no. 11, 14. März 1988, Columbus, Ohio, US; abstract no. 94939m, Seite 702 ;Spalte L ; siehe Zusammenfassung & DD,A,235 866 (VOIGT, BERND ET AL) 21. Mai 1986 ---	1-6
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 107, no. 5, 3. August 1987, Columbus, Ohio, US; abstract no. 40333v, Seite 758 ;Spalte L ; siehe Zusammenfassung & DD,A,242 404 (VIEWEG, HELMUT ET AL) 29. Januar 1986 ---	1-6
A	WO,A,92 08709 (STÜRZEBECHER , JORG ET AL) 29. Mai 1992 in der Anmeldung erwähnt *Seite 107-110: Ansprüche* ---	1-6
A	EP,A,0 236 164 (SANOFI) 9. September 1987 in der Anmeldung erwähnt *Seite 26-29: Ansprüche3 & FR,A,8 601 399 (SANOFI) ---	1-6
A	EP,A,0 236 163 (SANOFI) 9. September 1987 in der Anmeldung erwähnt *Seite 38-43: Ansprüche* & FR,A,8 601 398 (SANOFI) ---	1-6
A	EP,A,0 508 220 (BEHRINGWERKE AG) 9. April 1992 in der Anmeldung erwähnt *Insgesamt* & DE,A,41 11 394 (BEHRINGWERKE) -----	1-6

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung: zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 95/00174

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0097630	04-01-84	JP-A- 59031757 US-A- 4537896	20-02-84 27-08-85
GB-A-2007663	23-05-79	DE-A- 2845941 FR-A, B 2407915 JP-A- 54106448 SE-A- 7811454	10-05-79 01-06-79 21-08-79 08-05-79
DD-A-155954		KEINE	
DD-A-235866		KEINE	
DD-A-242404		KEINE	
WO-A-9208709	29-05-92	AU-B- 8868991 EP-A- 0511347 JP-T- 5503300	11-06-92 04-11-92 03-06-93
EP-A-0236164	09-09-87	FR-A- 2593813 FR-A- 2593814 JP-A- 62240657 US-A- 4791102 EP-A, B 0236163 US-A- 4977168	07-08-87 07-08-87 21-10-87 13-12-88 09-09-87 11-12-90
FR-A-8601399		KEINE	
EP-A-0236163	09-09-87	FR-A- 2593812 FR-A- 2593814 JP-A- 62228050 US-A- 4977168 EP-A, B 0236164 US-A- 4791102	07-08-87 07-08-87 06-10-87 11-12-90 09-09-87 13-12-88
FR-A-8601398		KEINE	
EP-A-0508220	14-10-92	DE-A- 4111394 AT-T- 125549 AU-B- 650526 AU-B- 1470392	15-10-92 15-08-95 23-06-94 15-10-92

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 95/00174

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0508220		CN-A- 1067431	30-12-92
		DE-D- 59203006	31-08-95
		HU-A- 65359	02-05-94
		JP-A- 5097793	20-04-93
		NZ-A- 242246	23-12-93
		US-A- 5274098	28-12-93
-----			
DE-A-4111394	15-10-92	AT-T- 125549	15-08-95
		AU-B- 650526	23-06-94
		AU-B- 1470392	15-10-92
		CN-A- 1067431	30-12-92
		DE-D- 59203006	31-08-95
		EP-A- 0508220	14-10-92
		HU-A- 65359	02-05-94
		JP-A- 5097793	20-04-93
		NZ-A- 242246	23-12-93
		US-A- 5274098	28-12-93
-----			